Canada Communicable Disease Report ✦ Relevé des maladies transmissibles au Canada

CCDR·RMTC

1 March 2006 • Volume 32 • Number 5 | le 1er mars 2006 • Volume 32 • Numéro 5

ISSN 1188-4169

Contained in this issue:

- Expected benefits of pneumococcal vaccination in Canadian infants and children < 5 years old 45

Contenu du présent numéro :

- Avantages escomptés de la vaccination antipneumococcique chez les nourrissons et les enfants canadiens de < 5 ans 45

EXPECTED BENEFITS OF PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN CANADIAN INFANTS AND CHILDREN < 5 YEARS OLD

Introduction

Streptococcus pneumoniae (pneumococcus) is an important cause of childhood disease in Canadian children. The bacteria commonly colonize the upper respiratory tract and occasionally spread into the blood or into neighbouring tissues, resulting in invasive pneumococcal disease (IPD), including bacteremia, meningitis, and bacteremic pneumonia, or non-invasive pneumococcal disease, including pneumonia, sinusitis, and otitis media. The groups most commonly affected are the elderly, the immunocompromised, specific ethnic groups, and young children, particularly those < 2 years of age[1,2]. In Canada, it has been estimated that for a cohort of Canadian children followed from 6 months to 9 years of age, the cumulative risk of pneumococcal meningitis is 1 in 5,000, for pneumococcal bacteremia it is 1 in 500, and for pneumonia caused by pneumococcus it is 1 in 20[3].

In June 2001, the first pneumococcal conjugate vaccine (PCV) was approved for use in children in Canada. In previous clinical trials, the heptavalent vaccine (PCV7; Prevnar®, Wyeth Canada, Inc.) demonstrated promising efficacy and safety for the prevention of IPD in children as young as 2 months[4]. In addition, the vaccine was beneficial in reducing the frequency of pneumonia, otitis media, and placement of ventilatory tubes[4,5].

In 2002 the National Advisory Committee on Immunization (NACI) made recommendations for the use of this vaccine in all children < 2 years of age as well as particular recommendations for children aged 2 to 5 years at moderate to high risk of IPD[1]. The recommended 4-dose schedule for vaccinating newborns is at 2, 4, 6, and 12 to 15 months of age. As of January 2006, all provinces and territories will have added this vaccine to their routine childhood vaccination programs. The objective of this report is to review the significance of *S. pneumoniae*-induced disease in Canadian infants and children < 5 years of age, with particular attention to the expected benefits of vaccination according to post-marketing data.

AVANTAGES ESCOMPTÉS DE LA VACCINATION ANTIPNEUMOCOCCIQUE CHEZ LES NOURRISSONS ET LES ENFANTS CANADIENS DE < 5 ANS DU CANADA

Introduction

Streptococcus pneumoniae (le pneumocoque) est une cause importante de maladie d'enfance chez les enfants canadiens. La bactérie colonise généralement les voies respiratoires supérieures et, occasionnellement, pénètre dans la circulation sanguine ou les tissus avoisinants, entraînant ainsi une pneumococcie invasive (PI), telle qu'une septicémie, une méningite et une pneumonie bactériémique, ou des pneumococcies non invasives comme une pneumonie, une sinusite et une otite moyenne. Les groupes les plus communément touchés sont les personnes âgées, les sujets immunodéprimés, certains groupes ethniques et les jeunes enfants, surtout ceux âgés de < 2 ans[1,2]. Au Canada, d'après les résultats d'une étude portant sur une cohorte d'enfants canadiens ayant fait l'objet d'un suivi de l'âge de 6 mois à 9 ans, on estime à 1 cas sur 5 000 le risque cumulatif de méningite pneumococcique, à 1 cas sur 500 celui de la septicémie pneumococcique, et à 1 cas sur 20 celui de la pneumonie pneumococcique[3].

C'est en juin 2001 que le premier vaccin conjugué contre le pneumocoque (VCP) a été homologué au Canada pour les enfants. Lors d'essais cliniques antérieurs, le vaccin heptavalent (VCP7; Prevnar®, Wyeth Ayerst Canada Inc.) s'est avéré d'une efficacité et d'une innocuité prometteuses pour la prévention des PI chez des enfants aussi jeunes que 2 mois[4]. Le vaccin a en outre eu pour effet bénéfique de réduire la fréquence de la pneumonie, de l'otite moyenne et de la pose de drains transtympaniques[4,5].

En 2002, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a émis des recommandations concernant l'administration de ce vaccin à tous les enfants de < 2 ans, ainsi que des conseils particuliers pour les enfants de 2 à 5 ans présentant un risque modéré à élevé de PI[1]. Le calendrier recommandé pour les nouveau-nés comporte quatre doses administrées à l'âge de 2, 4 et 6 mois et entre 12 et 15 mois. À compter de janvier 2006, toutes les provinces et tous les territoires auront ajouté le VCP7 à leurs programmes de vaccination systématique des enfants. Le but du présent rapport est d'examiner l'importance des maladies induites par *S. pneumoniae* chez les nourrissons et chez les enfants de < 5 ans, en accordant une attention particulière aux avantages escomptés de la vaccination qui ressortent des données d'études post-commercialisation.

2007-04429/

Methods

The databases Pubmed and Web of Science were searched, as were specific Canadian journals, including the *Canadian Journal of Infectious Diseases* and the *Canadian Journal of Public Health*, for relevant references published after 1995. For the search, pneumococc* and vaccine were used as keywords. The number of references was limited by the addition of specific terms (conjugate, infant, and Canadian) into the search.

Results and Discussion

Pneumococcal disease in Canadian children

Incidence

S. pneumoniae is a leading cause of bacterial disease in Canada. In a Canadian coast-to-coast retrospective study from 1991 to 1998, 2,040 records from cases of IPD in children ≤ 18 years of age from 11 pediatric centres were examined for epidemologic trends[6]. Male children were affected more often than female (1.4 to 1), and the overall risk of disease decreased with age. Children < 3 years accounted for 71% of the total cases (29% were children < 12 months old, 32% between 12 and 23 months, and 10% from 24 to 35 months). In a related study, the average cumulative risk of IPD in these same cities among children in the first 5 years of life was determined to be 1 in 460, with a range of 1 in 732 in Calgary to 1 in 271 in Vancouver[7]. The incidence rates of *S. pneumoniae* disease before PCV7 became available have been estimated for a cohort of 340,000 Canadian children followed from 6 months to 9 years of age using provincial databases, ad hoc surveys, and previously published data (Table 1)[3].

There are estimated to be over 1 million cases of acute otitis media (AOM) (approximately 200,000 caused by pneumococcus) and 1.8 million physician visits for AOM (approximately 360,000 for pneumococcus) for children < 5 years of age in Canada each year. In addition, there are over

Méthodologie

Nous avons effectué des recherches dans les bases de données Pubmed et Web of Science, de même que dans certaines publications canadiennes comme le *Journal canadien des maladies infectieuses* et *La revue canadienne de santé publique*, afin d'y trouver des documents de référence pertinents publiés après 1995. Les mots clés « pneumococc* » et « vaccine » ont été utilisés pour rechercher l'information. L'ajout de termes précis (« conjugate », « infant » et « Canadian ») a permis de restreindre la recherche aux documents de référence les plus pertinents.

Résultats et analyse

Pneumococcies chez les enfants canadiens

Incidence

Au Canada, *S. pneumoniae* est une cause importante de maladie bactérienne. Dans le cadre d'une étude rétrospective pancanadienne menée de 1991 à 1998, 2 040 dossiers provenant de 11 centres pédiatriques et faisant état de cas de PI chez des enfants de ≤ 18 ans ont été examinés afin d'observer les tendances épidémiologiques[6]. Les enfants de sexe masculin étaient plus souvent touchés que ceux de sexe féminin (1,4 pour 1), et le risque global de la maladie diminuait avec l'âge. Les enfants de 3 ans représentaient 71 % de tous les cas (29 % étaient âgés de 12 mois, 32 %, de 12 à 23 mois et 10 %, de 24 à 35 mois). Dans le cadre d'une étude connexe, il a été établi que le risque cumulatif moyen de PI chez les enfants de ces mêmes villes était de 1 sur 460 pendant les 5 premières années de vie; il se situait entre 1 sur 732 à Calgary et 1 sur 271 à Vancouver[7]. Des bases de données provinciales, des enquêtes spéciales et des données déjà publiées (tableau 1) ont été utilisées pour estimer les taux d'incidence des maladies attribuables à *S. pneumoniae*, avant l'introduction du VCP7, dans une cohorte de 340 000 enfants canadiens ayant fait l'objet d'un suivi de l'âge de 6 mois à 9 ans[3].

Chaque année, chez les enfants canadiens de < 5 ans, on estime à plus de 1 million le nombre de cas d'otite moyenne aiguë (OMA) (dont environ 200 000 sont causés par le pneumocoque) et à 1,8 million le nombre de consultations pour une OMA (dont près de 360 000 cas sont associés au pneumocoque). En outre, plus de 20 000 paracentèses avec pose de drains

Table 1. Incidence rates of *Streptococcus pneumoniae*-associated diseases for a cohort of Canadian children as estimated by Petit[3]

Tableau 1. Taux d'incidence des maladies attribuables à *Streptococcus pneumoniae* dans une cohorte d'enfants canadiens, selon les estimations de Petit[3]

***S. pneumoniae*-associated condition**	**Maladie attribuable à *S. pneumoniae***	**Age group (months) / Groupe d'âge (mois)**	**Rate (per 100,000) / Taux (pour 100 000)**
Pneumococcal meningitis	Méningite pneumococcique	6 to/à 11 12 to/à 23 24 to/à 36	19.4 4.6 1.0
Pneumococcal bacteremia	Septicémie pneumococcique	6 to/à 11 12 to/à 23 24 to/à 36	94.8 78.3 32.6
			Rate (per 1,000) / Taux (pour 1 000)
Hospitalized pneumococcal pneumonia	Pneumonie pneumococcique avec hospitalisation	6 to/à 11 12 to/à 23 24 to/à 36	2.5 2.0 1.4
Non-hospitalized pneumococcal pneumonia	Pneumonie pneumococcique sans hospitalisation	6 to/à 11 12 to/à 23 24 to/à 36	7.4 6.9 4.5
Pneumococcal acute otitis media	Otite moyenne aiguë pneumococcique	6 to/à 11 12 to/à 23 24 to/à 36	223.9 175.8 106.5
Myringotomy with ventilation tube placement due to pneumococcal infection	Paracentèse avec pose de drains transtympaniques en raison d'une infection pneumococcique	6 to/à 11 12 to/à 23 24 to/à 36	5.7 11.0 5.9

20,000 myringotomies with insertion of ventilation tube (MVT) (not all attributed to pneumococcus) performed each year in these children[1,3].

High-risk groups and risk factors

Besides young age, there are additional risk factors that predispose children to IPD, which NACI has summarized in Table 2[1]. Approximately 25% of children with IPD have an underlying illness.

In addition to immunocompromised patients, other groups at increased risk of IPD include Aboriginals, children with cochlear implants, and children who attend day-care[8-11]. Reasons for the increased risk among Aboriginals are likely multifactorial and may include crowded homes and the low rate of breastfeeding[12]. Children who have received cochlear implants before 6 years of age are also at higher risk of meningitis[9]. Associated risk factors include a particular model of implant and inner ear malformations in conjunction with cerebrospinal fluid leaks. Children who attend group day-care have also been identified to be at increased risk of IPD and AOM[9,10]. The higher risk may be associated with increased antibiotic usage, poor hygiene, crowding, and increased viral respiratory infections supporting a likely environment for *S. pneumoniae* promotion and transfer[13,14].

S. pneumoniae vaccines and post-licensure effectiveness

Pneumococcal vaccination in Canadian children

There are over 90 known serotypes of *S. pneumoniae* as decided by chemical and antigenic differences in the virulence determining polysaccharide capsule. The seven capsular serotypes that are contained in the vaccine are the most prevalent invasive serotypes in North American children and will provide the most protection against IPD in infants and young children[15]. PCV7 contains serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F[16]. These correspond with the most common serotypes isolated from IPD in children in Canada[6,17]. Because serotypes of the same serogroup may produce cross protection, immunization may result in broader protection than against the seven vaccine serotypes[18]. For example, serotype 6B in the vaccine may stimulate protection against serotype 6A as well as against 6B.

transtympaniques (PDT) (toutes ne sont pas dues au pneumocoque) sont réalisées chaque année dans cette population[1,3].

Groupes à risque élevé et facteurs de risque

En plus de leur jeune âge, d'autres facteurs de risque prédisposent les enfants aux PI (voir le résumé préparé par le CCNI au tableau 2)[1]. Notons également qu'une maladie sous-jacente est présente chez près de 25 % des enfants souffrant d'une PI.

Outre les patients immunodéprimés, d'autres groupes sont exposés à un risque accru de PI, par exemple, les Autochtones, les enfants porteurs d'implants cochléaires et ceux fréquentant une garderie[8-11]. Chez les Autochtones, le risque accru de PI s'explique probablement par des facteurs multiples, tels que le surpeuplement des maisons et le faible taux d'allaitement[12]. Le risque de contracter une méningite est également plus élevé chez les enfants qui ont reçu des implants cochléaires avant l'âge de 6 ans[9]. Au nombre des facteurs de risque connexes, on compte un modèle d'implant particulier et des malformations de l'oreille interne avec fuite de liquide céphalorachidien. Un risque accru de PI et d'OMA a également été observé chez les enfants qui fréquentent une garderie[9,10]. Cette augmentation du risque pourrait être associée à l'utilisation plus fréquente d'antibiotiques, à une piètre hygiène, au surpeuplement et à un nombre élevé d'infections virales des voies respiratoires, ces facteurs créant des conditions propices à la promotion et au transfert de *S. pneumoniae*[13,14].

Vaccins contre ***S. pneumoniae*** *et efficacité post-homologation*

Vaccination antipneumococcique chez les enfants du Canada

Si l'on tient compte des différences sur le plan chimique et antigénique de la capsule polysaccharidique déterminant la virulence, il existe plus de 90 sérotypes connus de *S. pneumoniae*. Les sept sérotypes capsulaires inclus dans le vaccin antipneumococcique sont les sérotypes invasifs les plus courants chez les enfants en Amérique du Nord; ils confèrent donc la meilleure protection contre les PI chez les nourrissons et les jeunes enfants[15]. Le VCP7 contient les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F[16]. Ce sont là les sérotypes les plus couramment isolés chez les enfants canadiens atteints de PI[6,17]. Étant donné que des sérotypes d'un même sérogroupe peuvent entraîner une protection croisée, il est possible que la protection conférée par le PCV7 ne se limite pas aux sept sérotypes vaccinaux[18]. Par exemple, le sérotype 6B inclus dans le vaccin peut induire une protection contre le sérotype 6A, de même que contre le sérotype 6B.

Table 2. Children at high risk of invasive pneumococcal infection – Canada[1]

Tableau 2. Enfants présentant un risque élevé de pneumococcies invasives - Canada[1]

High risk	• Sickle cell disease, congenital or acquired asplenia, or splenic dysfunction • Infection with human immunodeficiency virus	Risque élevé	• Anemie falciforme, asplénie congénitale ou acquise ou dysfonctionnement de la rate • Infection par le virus de l'immunodéficience humaine
Presumed high risk (attack rate unknown)	• Congenital immune deficiency • Diseases associated with immunosuppressive therapy or radiation therapy (including malignant neoplasms, leukemias, lymphomas, and Hodgkin's disease) and solid organ transplantation • Chronic renal insufficiency, including nephrotic syndrome • Chronic cardiac disease (particularly cyanotic congenital heart disease and cardiac failure) • Chronic pulmonary disease (excluding asthma, except those treated with high-dose oral corticosteroid therapy) • Cerebrospinal fluid leaks • Poorly controlled diabetes mellitus	Risque élevé présumé (taux d'attaque inconnu)	• Immunodéficience congénitale • Maladies associées a un traitement immunosuppresseur ou à la radiothérapie (y compris les tumeurs malignes, les leucémies, les lymphomes et la maladie de Hodgkin) et à la transplantation d'organes pleins • Insuffisance rénale chronique, y compris le syndrome néphrotique • Cardiopathie chronique (en particulier, cardiopathie congénitale cyanogène et insuffisance cardiaque) • Pneumopathie chronique (à l'exclusion de l'asthme, sauf chez les sujets qui reçoivent de fortes doses de corticostéroïdes par voie orale) • Fuites de liquide céphalorachidien • Diabète sucré mal équilibré
Moderate risk	All children 24 to 59 months of age, especially: • Children 24 to 36 months of age • Children attending group child care • Children in Aboriginal populations living in northern Canada	Risque modéré	Tous les enfants de 24 à 59 mois, en particulier : • les enfants de 24 à 36 mois • les enfants qui fréquentent une garderie • les enfants des populations autochtones vivant dans le Nord du Canada

In addition to complete four-dose PCV7 vaccination protocols, PPV23 boosters are still recommended in Canada for children at high risk, especially those with chronic illness, to increase the spectrum of serotypes and to increase the immune response[1,2]. PPV23 booster is also recommended for Aboriginal children after full vaccination with PCV7, for similar reasons. The common serotypes isolated in IPD in Northern Canadian Aboriginals include serotype 1[19], which is not contained in PCV7. PPV23 is a fundamental component of pneumococcal vaccination in high-risk children and should not be overlooked in light of new provincial and territorial PCV7 programs.

PCV7 post-marketing experience in the United States

In February 2000, PCV7 vaccine was licensed in the United States for routine immunization of infants and young children. Since the introduction of the vaccine, many state and multiregional studies have shown a dramatic decline in IPD among young children[20-25]. Kaplan et al. reported that in eight children's hospitals the rate of IPD among children ≤ 24 months dropped by 58% in 2001 and 66% in 2002 when compared with the average rate from 1994 to 2000[24]. Excluding non-vaccine serotypes (NVS), IPD dropped by 63% in 2001 and 77% in 2002. In a multistate study, Whitney et al. reported a 69% ($p < 0.001$) reduction in IPD and 78% ($p < 0.001$) reduction in VS-specific IPD in children < 2 years of age for the year 2001 compared with the mean rate for 1998 and 1999[25]. In a recent Centers for Disease Control and Prevention (CDC) release, the authors report that the rate continues to decline, showing a 94% reduction in VS-specific IPD among children < 2 years of age for the year 2003 compared with 1998 and 1999[26]. Reductions in AOM and MVT have also been found[27]. Poehling and colleagues[26] reported a 6% incidence reduction in cases of AOM from all causes in Tennessee and a 20% decrease in AOM in upstate New York in 2001-2002 relative to the baseline established in the few years prior to routine administration of PCV7.

In addition to the dramatic reduction in IPD, racial disparities in the risk of IPD among blacks and whites have declined considerably since the introduction of PCV7[26,28]. Using data from the CDC's Active Bacterial Core Surveillance (ABCs), post-licensure incidence rates were compared with pre-licensure rates in five Tennessee counties[28]. In 1999, the incidence among black children was significantly greater than among white children, at 340.2 versus 163.7 per 100,000 children-years ($p < 0.001$). By 2002, the rates had dropped to 57.4 and 39.6 per 100,000 children-years respectively and were no longer significantly different. Blacks had a lower vaccine coverage rate than whites (31.2% versus 47.6%). Analysis of ABCs data for seven states showed similar findings[29]. Overall incidence rates for pre-vaccination years 1998 to 1999 were 439.5 and 133.0 per 100,000 children-years among black and white children of < 2 years of age respectively (black to white ratio of 3.3:1). Post-vaccination rates were 48.0 and 30.3 per 100,000 children-years among black and white children respectively (black to white ratio of 1.6:1).

De plus, pour compléter les protocoles de vaccination comportant l'administration de quatre doses du VCP7, l'administration du vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque (VPP23) en guise de rappel demeure recommandée chez les enfants canadiens à risque élevé, surtout chez ceux souffrant d'une maladie chronique, afin d'élargir le spectre de sérotypes et d'accroître la réponse immunitaire[1,2]. Pour des raisons similaires, une dose de rappel du VPP23 est également recommandée chez les enfants autochtones, une fois que l'enfant a reçu la série complète de VCP7. Au nombre des sérotypes couramment isolés dans les cas de PI chez les Autochtones du Nord du Canada, on compte le sérotype 1[19], lequel n'est pas inclus dans le VCP7. Le VPP23 est une composante essentielle de la vaccination antipneumococcique chez les enfants à risque élevé; il importe donc que, dans le cadre des nouveaux programmes provinciaux et territoriaux de vaccination par le VCP7, on ne néglige pas son importance.

Expérience post-commercialisation du VCP7 aux États-Unis

C'est en février 2000 que le VCP7 a été homologué aux États-Unis pour la vaccination systématique des nourrissons et des jeunes enfants. Depuis l'introduction du vaccin, de nombreuses études à l'échelle d'un État ou de plusieurs régions ont fait ressortir une baisse spectaculaire des cas de PI chez les jeunes enfants[20-25]. Kaplan et ses collaborateurs ont signalé que, dans huit hôpitaux pour enfants, le taux de PI chez les enfants de ≤ 24 mois avait chuté de 58 % en 2001 et de 66 % en 2002, comparativement au taux moyen enregistré de 1994 à 2000[24]. Exclusion faite des sérotypes non vaccinaux (SNV), le taux de PI a chuté de 63 % en 2001 et de 77 % en 2002. Dans le cadre d'une étude portant sur plusieurs États, Whitney et ses collaborateurs ont signalé une réduction de 69 % ($p < 0,001$) des PI ainsi qu'une baisse de 78 % ($p < 0,001$) des PI spécifiques des sérotypes vaccinaux chez les enfants de < 2 ans pour l'année 2001, par rapport au taux moyen pour 1998 et 1999[25]. Les auteurs d'un article publié récemment par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) affirment que le taux de PI continue de diminuer, affichant pour l'année 2003 une diminution de l'ordre de 94 % des PI spécifiques des sérotypes vaccinaux chez les enfants de < 2 ans, par rapport à 1998 et 1999[26]. On mentionne également une diminution des OMA et des PDT[27]. Poehling et ses collègues[26] ont fait état d'une réduction de 6 % de l'incidence de l'OMA au Tennessee, toutes causes confondues, et d'une diminution de 20 % des cas d'OMA dans le nord-ouest de l'État de New York en 2001-2002, par rapport au taux de référence établi au cours des quelques années précédant l'administration systématique du VCP7.

En plus de la baisse spectaculaire des cas de PI, on a observé, depuis l'introduction du VCP7, une diminution considérable des disparités raciales entre les Noirs et les Blancs sur le plan du risque de PI[26,28]. À l'aide des données de l'Active Bacterial Core Surveillance (ABC) des CDC, des comparaisons ont été établies entre les taux d'incidence avant et après l'homologation dans cinq comtés du Tennessee[28]. En 1999, l'incidence chez les enfants de race noire était significativement plus élevée que chez ceux de race blanche, soit 340,2 contre 163,7 pour 100 000 enfants-années ($p < 0,001$). En 2002, les taux avaient chuté à 57,4 et à 39,6 pour 100 000 enfants-années, respectivement, et n'étaient plus significativement différents. Les Noirs affichaient un taux de couverture vaccinal inférieur à celui des Blancs (31,2 % contre 47,6 %). L'analyse des données de l'ABC dans sept États a donné des résultats similaires[29]. Les taux d'incidence globale pour les années 1998 et 1999 précédant la vaccination étaient de 439,5 et de 133,0 pour 100 000 enfants-années chez les enfants noirs et les enfants blancs de < 2 ans, respectivement (ratio Noirs/Blancs : 3,3:1). Les taux d'incidence post-vaccination étaient de 48,0 et de 30,3 pour 100 000 enfants-années chez les enfants noirs et chez les enfants blancs, respectivement (ratio Noirs/Blancs : 1,6:1).

Vaccine safety was evaluated from data collected by the Vaccine Adverse Event Reporting System, a passive surveillance database in the United States[30]. From February 2000 through February 2002 (the first 2 years after licensure), descriptive reports about adverse effects after vaccination were collected. Minor symptoms and signs reported were fever, injection site reactions, fussiness, rashes, and urticaria. The proportion of reports describing serious events (death, immune-mediated events, and vaccine failure) was low and similar to that for other vaccines.

Outcomes of vaccination on herd effect

A potential indirect impact of vaccination is the reduction of disease in non-vaccinees or herd protection[31]. Evidence suggests that herd protection to pneumococcal disease occurs as a result of reduced nasal carriage of VS of *S. pneumoniae* following vaccination, resulting in reduced transmission and spread of the pathogen[32]. Reduction in nasal carriage after vaccination has been seen in many pneumococcal conjugate vaccine studies, including those involving day-care attendees[33-36]. In all studies, VS pneumococcal nasal carriage decreased in PCV vaccinees compared with controls. In the previously described multistate study by Whitney et al., comparable reductions in IPD were found among adults as in children, suggesting a reduction in *S. pneumoniae* transmission to unvaccinated people from vaccinated children[25]. The rate of IPD in 2001 compared with 1998 and 1999 dropped significantly ($p < 0.05$) by 32% in adults 20 to 39 years of age, by 8% in adults 40 to 64 years, and by 18% in adults ≥ 65 years. Reductions in adult incidence rates were also seen among both blacks and whites in the ABCs Tennessee study[26].

An Israeli 9-valent PCV study demonstrated significant reductions in carriage rates for both the VS pneumococci and antibiotic-resistant pneumococci among children vaccinated between 12 and 35 months of age[14,36,37]. Compared with controls, the carriage rate for vaccine serotypes was reduced by 68%, 60%, 43%, and 29% for the age groups 15 to 23, 24 to 35, 36 to 47, and > 48 months respectively. Pneumococcal carriage rates of the non-enrolled younger siblings of the day-care attendees were also measured[14]. Nasopharyngeal cultures were performed monthly until the siblings turned 18 months or were enrolled into day-care. The proportion of cultures positive for VS *S. pneumoniae* among the siblings of the vaccinated attendees and the siblings of the control attendees (21% vs. 34%, respectively; $p < 0.05$) mirrored those of the day-care attendees (13% vs. 21% respectively; $p < 0.05$).

Effect of vaccination on antimicrobial resistance

Another potential effect of pneumococcal vaccination is reduction in antimicrobial-resistant *S. pneumoniae*. Long-term follow-up of the Northern California clinical trial has demonstrated a reduction in the proportion of isolates highly resistant to penicillin recovered from IPD in young children from 15% in 2000 (at the start of routine vaccination) to 5% in the first half of 2003[38]. Although only a few years have passed since the introduction of routine vaccination, a multiregional study in the United States has shown a significant decrease in the proportion of IPD isolates that are penicillin resistant, from a peak of 44% in 2000 and 45% in 2001 down to 33% in 2002 (2001 vs. 2002, $p = 0.018$)[24].

L'innocuité du vaccin a été évaluée à partir des données recueillies par le Vaccine Adverse Event Report System, une base de données des États-Unis reposant sur un système de surveillance passive[30]. Entre février 2000 et février 2002, (soit les 2 premières années qui ont suivi l'homologation), des rapports descriptifs concernant des effets indésirables post-vaccination ont été recueillis. Ces rapports font état de symptômes bénins tels qu'une fièvre, des réactions au point d'injection, un prurit et de l'urticaire. La proportion des rapports décrivant des événements graves (décès, réactions à médiation immunologique et échec vaccinal) était faible et similaire à celle observée dans le cas des autres vaccins.

Effet de la vaccination sur l'immunité collective

La réduction de la maladie chez les personnes non vaccinées ou l'immunité collective est l'un des effets indirects potentiels de la vaccination[31]. Des données indiquent que l'immunité collective à l'égard des pneumococcies est liée à une réduction post-vaccinale du portage nasal des sérotypes vaccinaux (SV) de *S. pneumoniae*, donnant lieu à une diminution de la transmission et de la propagation de l'agent pathogène[32]. De nombreuses études sur le vaccin conjugué antipneumococcique, notamment celles portant sur des enfants fréquentant une garderie, ont fait état d'une réduction post-vaccination du portage nasal[32-36]. Toutes ont signalé une diminution du portage nasal des SV de *S. pneumoniae* chez les sujets ayant reçu le VCP, par rapport aux sujets témoins. Dans le cadre de l'étude menée dans plusieurs États par Whitney et ses collaborateurs et dont il est fait mention plus haut, des baisses comparables des cas de PI ont été observées tant chez les adultes que chez les enfants, ce qui évoque une réduction de la transmission de *S. pneumoniae* des enfants vaccinés aux personnes non vaccinées[25]. En 2001, on a observé une réduction significative ($p < 0.05$) du taux de PI chez les adultes par rapport aux taux de 1998 et de 1999, soit une baisse de 32 % chez les 20 à 39 ans, de 8 % chez les 40 à 64 ans et de 18 % chez les ≥ 65 ans. L'étude sur le Tennessee utilisant les données de l'ABC fait aussi état d'une réduction des taux d'incidence, tant chez les adultes de race noire que chez ceux de race blanche[26].

Une étude israélienne sur le VCP 9-valent a révélé une baisse considérable des taux de portage aussi bien pour les pneumocoques appartenant aux SV que pour les pneumocoques résistants aux antibiotiques chez les enfants vaccinés âgés de 12 à 35 mois[14,36,37]. En comparaison des témoins, le taux de portage pour les sérotypes vaccinaux était réduit de 68 % chez les 15 à 23 mois, de 60 % chez les 24 à 35 mois, de 43 % chez les 36 à 47 mois et de 29 % chez les > 48 mois. Les taux de portage du pneumocoque chez les jeunes frères et soeurs (non inscrits à la garderie) des enfants fréquentant une garderie ont également été calculés[14]. Des cultures rhinopharyngés ont été réalisées tous les mois, jusqu'à ce que les frères et soeurs atteignent l'âge de 18 mois ou soient inscrits à la garderie. La proportion de cultures positives pour *S. pneumoniae* appartenant aux SV chez les frères et soeurs des enfants vaccinés fréquentant une garderie et chez ceux des témoins fréquentant une garderie (21 % contre 34 %, respectivement; $p < 0,05$) reflétait celle des enfants en garderie (13 % contre 21 %, respectivement; $p < 0,05$).

Effet de la vaccination sur la résistance aux antimicrobiens

Un autre effet potentiel de la vaccination antipneumococcique est la diminution des isolats de *S. pneumoniae* résistants aux antimicrobiens. Lors d'un suivi à long terme mené dans le cadre de l'essai clinique portant sur le Nord de la Californie, on a observé une réduction de la proportion d'isolats fortement résistants à la pénicilline recueillis chez de jeunes enfants atteints d'une PI, soit de 15 % en 2000 (au début de la vaccination systématique) à 5 % au cours de la première moitié de 2003[38]. Même si peu d'années s'étaient écoulées depuis l'introduction de la vaccination systématique, une étude multirégionale menée aux États-Unis a indiqué une baisse importante de la proportion des isolats invasifs qui étaient résistants à la pénicilline, laquelle a chuté de 44 % en 2000 et 45 % en 2001 à 33 % en 2002 (2001 par rapport à 2002; $p = 0,018$)[24].

It is believed that vaccination with multivalent PCV reduces the rate of antimicrobial-resistant isolates by two primary mechanisms. First, the vast majority of pneumococcal isolates resistant to penicillin, cefotaxime, trimethoprim-sulfamethoxazole, and multiple drugs are of the serotypes 6A, 6B, 9V, 14, 19F, 19A, and 23F[31,36,39]. These are serotypes covered by PCV7, and therefore vaccination will lead to a reduction of the nasal carriage of these resistant isolates. Without colonization of the nasopharynx, these *S. pneumoniae* will not proliferate or spread to other individuals[39]. Second, vaccination decreases the frequency of pneumococcal disease, leading to reduced antibiotic usage and antibiotic pressure on the isolates[40].

Effect of vaccination on serotype replacement

One theoretical consequence of vaccination is the exchange of the target pathogen with replacement pathogens. With respect to *S. pneumoniae*, there is limited evidence to suggest that vaccination may result in increased nasal colonization by NVS[33,36,41]. In a follow-up to the large-scale Northern California clinical trial, there was no significant increase in the rate of NVS IPD among children < 5 years old[28]. In the Finnish AOM study, however, there was a 33% increase in the number of cases of AOM caused by NVS among children < 2 years of age who were vaccinated with PCV7 (125 NVS AOM cases out of 1,251 AOM cases from any cause) as compared with the controls (95 NVS AOM cases out of 1,345 AOM cases from any cause)[5]. Similarly, in Kaplan et al.'s study in children's hospitals, a small increase in IPD cases caused by NVS was identified, particularly serogroups 15 and 33, although the overall rate of IPD among children ≤ 24 months dropped substantially following PCV7 introduction in 2001[24].

The long-term impact of *S. pneumoniae* serotype replacement on *S. pneumoniae* epidemiology and subsequent vaccination strategy remains to be seen.

Hypothesized PCV7 effectiveness in Canada

To date, there have been several unpublished immunogenicity and safety studies on PCV7 performed in Canada. Preliminary results reveal that Prevnar® is safe and results in strong antibody responses to the pneumococcal antigens when given with the other routine vaccines that make up the provincial and territorial routine immunization schedules. The incidence of IPD among Canadian children < 2 years of age is slightly lower than in the United States, but this discrepancy may actually be due to fewer blood culture tests being carried out for febrile illness in Canada and therefore fewer cases of pneumococcal bacteremia being detected[3,7,42]. Results from an ongoing surveillance study in Calgary (Calgary Area *Streptococcus pneumoniae* Epidemiology Research [CASPER], run by Dr. J. Kellner), which is tracking disease incidence and serotypes in Alberta before and after introduction of routine childhood vaccination in 2002, suggests that the vaccine should perform similarly in Canada as it has in the United States. These preliminary results have shown a 62% decrease in IPD incidence among children between 6 and 23 months of age in 2003 compared with the average incidence between 1998 and 2001 (personal communication: Dr. J. Kellner, Alberta Children's Hospital, Calgary, 2005). Although the overall incidence of disease is slightly lower in Canada than the United States, the reduction in incidence of IPD is similar to those reductions reported in the United States[20-25].

On croit que deux mécanismes principaux expliquent le fait que la vaccination par le VCP multivalent réduise le taux d'isolats résistants aux antimicrobiens. Premièrement, la grande majorité des isolats pneumococciques résistants à la pénicilline, à la céfotaxime, au triméthoprime-sulfaméthoxazole et à de multiples médicaments appartiennent aux sérotypes 6A, 6B, 9V, 14, 19F, 19A et 23F[31,36,39]. Ces sérotypes étant inclus dans le VCP7, la vaccination entraînera donc une réduction du portage nasal de ces isolats résistants. En l'absence d'une colonisation du nasopharynx, ces sérotypes de *S. pneumoniae ne* peuvent ni se multiplier ni être transmis à d'autres personnes[39]. Deuxièmement, la vaccination diminue la fréquence des pneumococcies et, ce faisant, l'utilisation d'anti- biotiques et la pression sélective des antibiotiques exercée sur les isolats[40].

Effet de la vaccination sur le remplacement des sérotypes

En théorie, le remplacement de l'agent pathogène cible par d'autres agents pathogènes est une conséquence possible de la vaccination. En ce qui concerne *S. pneumoniae*, on dispose de peu de données indiquant que la vaccination puisse entraîner une augmentation de la colonisation nasale par des sérotypes non vaccinaux (SNV)[33,36,41]. Lors d'un suivi consécutif au vaste essai clinique réalisé dans le Nord de la Californie, on n'a observé aucune augmentation marquée du taux de PI liées à des SNV chez les enfants de < 5 ans[28]. Cependant, dans le cadre de l'étude finlandaise sur les OMA, une augmentation de 33 % du nombre de cas d'OMA causés par des SNV a été observée chez les enfants de < 2 ans ayant reçu le VCP7 (125 cas d'OMA liés à des SNV sur 1 251 cas d'OMA toutes causes confondues), par rapport à celui des témoins (95 cas d'OMA liés à des SNV sur 1 345 cas d'OMA toutes causes confondues)[5]. De même, l'étude menée par Kaplan et ses collaborateurs dans les hôpitaux pour enfants a mis en évidence une légère augmentation des cas de PI attribuables aux SNV, en particulier ceux des sérogroupes 15 et 33, malgré une diminution substantielle du taux global de PI chez les enfants de ≤ 24 mois, à la suite de l'introduction du VCP7 en 2001[24].

Il reste à étudier les effets à long terme du remplacement des sérotypes de *S. pneumoniae* sur l'épidémiologie de ce streptocoque, ainsi que les stratégies d'immunisation qui devront être mises en place.

Efficacité présumée du VCP7 au Canada

À ce jour, plusieurs études non publiées sur l'immunogénicité et l'innocuité du VCP7 ont été menées au Canada. Les premiers résultats révèlent que le vaccin Prevnar® est sûr et qu'il induit une forte réponse anticorps aux antigènes pneumococciques, lorsqu'il est administré avec les autres vaccins prévus dans les calendriers de vaccination systématique provinciaux et territoriaux. L'incidence des PI chez les enfants canadiens de < 2 ans est légèrement en deçà de celle observée aux États-Unis. Cet écart peut en fait être attribuable au nombre inférieur d'hémocultures réalisées pour les maladies fébriles au Canada, ce qui expliquerait la détection d'un nombre inférieur de cas de septicémie pneumococcique[3,7,42]. À Calgary, les résultats d'une étude en cours (Calgary Area *Streptococcus pneumoniae* Epidemiology Research [CASPER], dirigée par le Dr J. Kellner) axée sur la surveillance de l'incidence de la maladie et des sérotypes en Alberta, avant et après l'introduction en 2002 de la vaccination systématique des enfants, indiquent que l'efficacité du vaccin au Canada devrait être similaire à celle obtenue aux États-Unis. Ces résultats préliminaires ont montré une diminution de 62 % de l'incidence des PI chez les enfants de 6 à 23 mois en 2003, comparativement à l'incidence moyenne enregistrée entre 1998 et 2001 (communication personnelle : Dr J. Kellner, Alberta Children's Hospital, Calgary, 2005). Même si l'incidence globale de la maladie est légèrement plus faible au Canada qu'aux États-Unis, la baisse de l'incidence des PI observée au Canada est équivalente aux baisses signalées aux États-Unis[20-25].

The proportion of Canadian *S. pneumoniae* isolates covered by PCV7 is similar to that of the US isolates[4]. Serotypes isolated from IPD cases in Canadian children during the 1990s were analyzed[6,17,43]. In Quebec, 90% and 88% of IPD isolates in children < 2 and < 5 years of age respectively were contained in PCV7[43]. One Canada-wide study found that 94% and 84% were included in PCV7 for the same age groups respectively[6]. A second Canada-wide study reporting on isolates from children ≤ 5 years found that the vaccine matched 95% of the isolates[17]. With regard to antibiotic-resistant pneumococcal isolates found in Canada, different studies have reported the proportions of penicillin-resistant isolates that would have been covered by the serotypes in PCV7[6,17,43,44]. These proportions included 94% in children < 2 years, 95% in children ≤ 18 years, and 100% in the general population. The CASPER surveillance showed that in 2003 the proportion of penicillin-nonsusceptible pneumoccocus IPD isolates from children < 16 years of age decreased from previous years. Thus, it is expected that routine vaccination of Canadian children will have a significant impact on the rates of IPD and on antibiotic-resistant pneumococcal disease.

Conclusion

Pneumococcus is a leading cause of bacterial disease in Canadian children. In particular, children < 2 years of age are at highest risk of IPD. Additionally, there are an estimated 200,000 cases of AOM attributed to pneumococcus each year in Canadian children < 5 years of age[1,3]. In June 2001, PCV7 was approved for use in children in Canada. With continued vaccination and surveillance, the impact of PCV7 on *S. pneumoniae*-associated diseases will become more apparent. In addition, further research is necessary to answer some important questions relating to optimal vaccination schedules, serotype replacement, antimicrobial resistance, herd protection, length of immunity, and associated cost-effectiveness.

As of January 2006, all provincial/territorial governments will provide for routine immunization of children with PCV7. Catch-up vaccinations are given by Alberta, Saskatchewan, Manitoba, and Ontario for children < 1 year of age and in Quebec, Yukon, and Nunavut for children < 5 years of age. The results of this review strongly suggest that PCV7 is currently benefiting Canadian children and society as a whole by lowering *S. pneumoniae*-associated disease. They also suggest that additional gains from herd effects and reduction in antimicrobial resistance will be achieved as more Canadian children aged < 5 years of age are routinely vaccinated with PCV7.

Acknowledgements

We thank Wyeth Canada, Inc. for its support of this project. We are also grateful to Dr. D. Scheifele, BC Children's Hospital, Vancouver, and Dr. S. Deeks, Public Health Agency of Canada, for their critical review of an earlier version of this manuscript and their suggestions.

Au Canada, la proportion des isolats renfermant des sérotypes de *S. pneumoniae* inclus dans le VCP7 est similaire à celle observée aux États-Unis[4]. Les sérotypes isolés au cours des années 90 chez des enfants canadiens atteints d'une PI ont été analysés[6,17,43]. Au Québec, 90 % et 88 % des isolats prélevés chez des enfants de < 2 ans et de < 5 ans, respective- ment, étaient contenus dans le VCP7[43]. Une étude pancanadienne a également révélé que 94 % et 84 % des sérotypes isolés étaient inclus dans le VCP37, pour les mêmes groupes d'âge, respectivement[6]. Une deuxième étude pancanadienne portant sur des isolats recueillis chez des enfants de ≤ 5 ans a permis de déterminer que 95 % des sérotypes isolés corres- pondaient à ceux inclus dans le vaccin[17]. En ce qui concerne les isolats pneumococciques résistants aux antibiotiques relevés au Canada, différentes études ont indiqué les proportions des isolats résistants à la pénicilline renfermant des sérotypes contre lesquels le VCP7 aurait pu assurer une protection[6,17,43,44]). Ces proportions intégraient 94 % des enfants de < 2 ans, 95 % des enfants de ≤ 18 ans et 100 % de la population en général. La surveillance assurée par CASPER a montré que, en 2003, la proportion des isolats du pneumocoque invasif non sensibles à la pénicilline prélevés chez des enfants de < 16 ans avait diminué par rapport aux années précédentes. On s'attend donc à ce que la vaccination systématique des enfants canadiens ait des répercussions importantes sur les taux de PI et sur les pneumococcies résistantes aux antibiotiques.

Conclusion

Le pneumocoque est une cause importante de maladie bactérienne chez les enfants canadiens, en particulier chez ceux de < 2 ans présentant un risque élevé de PI. En outre, on estime à 200 000 le nombre annuel de cas d'OMA attribuables au pneumocoque chez les enfants canadiens de < 5 ans[1,3]. Au Canada, l'utilisation du VCP7 chez les enfants a été autorisée en juin 2001. Le maintien des activités de vaccination et la surveillance continue rendront plus manifestes les répercussions de ce vaccin sur les maladies associées à *S. pneumoniae*. Il convient de mener d'autres recherches pour répondre à certaines questions importantes ayant trait à l'optimisation des calendriers de vaccination, au remplacement des sérotypes, à la résistance aux antimicrobiens, à l'immunité collective, à la durée de l'immunité et à la rentabilité de ces activités.

À compter de janvier 2006, tous les gouvernements provinciaux et territoriaux assureront la vaccination systématique des enfants par le VCP7. Des vaccins de rattrapage sont administrés en Alberta, en Saskatchewan, au Manitoba et en Ontario pour les enfants de < 1 an, de même qu'au Québec, au Yukon et au Nunavut, pour les enfants de < 5 ans. Les résultats de la présente étude indiquent clairement que le VCP7 est actuellement bénéfique pour les enfants et la société canadienne dans son ensemble en réduisant les maladies associées à *S. pneumoniae*. Ils laissent également entrevoir des avantages additionnels sur le plan de l'immunité collective et de la réduction de la résistance aux antimicrobiens, à mesure qu'un nombre accru d'enfants canadiens de < 5 ans seront systématiquement vaccinés par le PCV7.

Remerciements

Nous remercions Wyeth Canada Inc. pour sa collaboration à notre projet. Nous sommes également reconnaissants au D[r] D. Scheifele du BC Children's Hospital de Vancouver et au D[re] S. Deeks de l'Agence de santé publique du Canada pour leur examen critique d'une version antérieure du présent document et pour leurs suggestions.

References

1. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Statement on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine.* CCDR 2002;28(ACS-2):1-32.
2. Spika JS, Kertesz D, Deeks S et al. *Pneumococcal immunization and public health:the Canadian experience.* Vaccine 1999; 17(Suppl 1):S105-S108.
3. Petit G, De Wals P, Law B et al. *Epidemiological and economic burden of pneumococcal diseases in Canadian children.* Can J Infect Dis and Med Microbiol 2003;14(4):215-20.
4. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. *Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group.* Pediatr Infect Dis J 2000;19(3):187-95.
5. Eskola J, Kilpi T, Palmu A et al. *Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.* N Engl J Med 2001; 344(6):403-9.
6. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L et al. *Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: Implications for new vaccination strategies. Canadian Paediatric Society/Laboratory Centre for Disease Control Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT).* Clin Infect Dis 2000;31(1):58-64.
7. Bjornson GL, Scheifele DW, Halperin SA. *Population-based epidemiology of invasive pneumococcal infection in children in nine urban centers in Canada, 1994 through 1998.* Pediatr Infect Dis J 2002;21(10):947-50.
8. Pelton SI, Klein JO. *The future of pneumococcal conjugate vaccines for prevention of pneumococcal diseases in infants and children.* Pediatrics 2002;110(4):805-14.
9. Levine OS, Farley M, Harrison LH et al. *Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America.* Pediatrics 1999;103(3):E28.
10. Paradise J, Rockette HE. *Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: Prevalence and risk factors during the first two years of life.* Pediatrics 1997;99:318-33.
11. Whitney CG. *Cochlear implants and meningitis in children.* Pediatr Infect Dis J 2004:23(8):767-68.
12. Scheifele D, Law B, Vaudry W et al. *Invasive pneumococcal infections among Canadian aboriginal children.* CCDR 2003;29(5):37-42.
13. Bogaert D, de Groot R, Hermans PW. ***Streptococcus pneumoniae*** *colonisation: The key to pneumococcal disease.* Lancet Infect Dis 2004;4(3):144-54.
14. Givon-Lavi N, Fraser D, Dagan R. *Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of* ***Streptococcus pneumoniae*** *among their younger siblings.* Pediatr Infect Dis J 2003;22(6):524-32.
15. Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW et al. *Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of* ***Streptococcus pneumoniae*** *in children.* J Infect Dis 2004;190(7):1203-11.
16. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL et al. *Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants.* Pediatrics 1998;101(4 Pt 1):604-11.

Références

1. Comité consultaqtif national de l'immunisation (CCNI). *Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque.* RMTC 2002;28(DCC-2):1-32.
2. Spika JS, Kertesz D, Deeks S et coll. *Pneumococcal immunization and public health:the Canadian experience.* Vaccine 1999;17(Suppl 1):S105-S108.
3. Petit G, De Wals P, Law B et coll. *Epidemiological and economic burden of pneumococcal diseases in Canadian children.* Can J Infect Dis and Med Microbiol 2003;14(4):215-20.
4. Black S, Shinefield H, Fireman B et coll. *Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group.* Pediatr Infect Dis J 2000;19(3):187-95.
5. Eskola J, Kilpi T, Palmu A et coll. *Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.* N Engl J Med 2001;344(6):403-9.
6. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L et coll. *Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: Implications for new vaccination strategies. Canadian Paediatric Society/Laboratory Centre for Disease Control Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT).* Clin Infect Dis 2000;31(1):58-64.
7. Bjornson GL, Scheifele DW, Halperin SA. *Population-based epidemiology of invasive pneumococcal infection in children in nine urban centers in Canada, 1994 through 1998.* Pediatr Infect Dis J 2002;21(10):947-50.
8. Pelton SI, Klein JO. *The future of pneumococcal conjugate vaccines for prevention of pneumococcal diseases in infants and children.* Pediatrics 2002;110(4):805-14.
9. Levine OS, Farley M, Harrison LH et coll. *Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America.* Pediatrics 1999;103(3):E28.
10. Paradise J, Rockette HE. *Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: Prevalence and risk factors during the first two years of life.* Pediatrics 1997;99:318-33.
11. Whitney CG. *Cochlear implants and meningitis in children.* Pediatr Infect Dis J 2004:23(8):767-68.
12. Scheifele D, Law B, Vaudry W et coll. *Invasive pneumococcal infections among Canadian aboriginal children.* RMTC 2003;29(5):37-42.
13. Bogaert D, de Groot R, Hermans PW. ***Streptococcus pneumoniae*** *colonisation: The key to pneumococcal disease.* Lancet Infect Dis 2004;4(3):144-54.
14. Givon-Lavi N, Fraser D, Dagan R. *Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of* ***Streptococcus pneumoniae*** *among their younger siblings.* Pediatr Infect Dis J 2003;22(6):524-32.
15. Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW et coll. *Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of* ***Streptococcus pneumoniae*** *in children.* J Infect Dis 2004;190(7):1203-11.
16. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL et coll. *Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants.* Pediatrics 1998;101(4 Pt 1):604-11.

17. Lovgren M, Spika JS, Talbot JA. *Invasive **Streptococcus pneumoniae** infections: Serotype distribution and antimicrobial resistance in Canada, 1992-1995.* Can Med Assoc J 1998;158(3):327-31.
18. Yu X, Gray B, Chang S et al. *Immunity to cross-reactive serotypes induced by pneumococcal conjugate vaccines in infants.* J Infect Dis 1999;180(5):1569-76.
19. *International circumpolar surveillance (ICS) summary report, year 2001 data.* URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/aip/pdf/icsreportfinal2001.pdf
20. Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG et al. *Population-based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children.* Pediatrics 2004;114(3):755-61.
21. Ramani RR, Hall WN, Boulton M et al. *Impact of PCV7 on invasive pneumococcal disease among children younger than 5 years: A population-based study.* Am J Public Health 2004;94(6):958-59.
22. Mufson MA, Stanek RJ. *Epidemiology of invasive **Streptococcus pneumoniae** infections and vaccine implications among children in a West Virginia community, 1978-2003.* Pediatr Infect Dis J 2004;23(8):779-81.
23. Lin PL, Michaels MG, Janosky J et al. *Incidence of invasive pneumococcal disease in children 3 to 36 months of age at a tertiary care pediatric center 2 years after licensure of the pneumococcal conjugate vaccine.* Pediatrics 2003;111(4 Pt 1):896-99.
24. Kaplan SL, Mason EO, Jr., Wald ER et al. *Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.* Pediatrics 2004;113(3 Pt 1):443-49.
25. Whitney CG, Farley MM, Hadler J et al. *Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine.* N Engl J Med 2003;348(18):1737-46.
26. Centers for Disease Control and Prevention. *Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998-2003.* MMWR 2005;54(36):893-7.
27. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ et al. *Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media.* Pediatr Infect Dis J 2004;23(9):829-33.
28. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV et al. *Elimination of racial differences in invasive pneumococcal disease in young children after introduction of the conjugate pneumococcal vaccine.* Pediatr Infect Dis J 2004;23(8):726-31.
29. Flannery B, Schrag S, Bennett NM et al. *Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive **Streptococcus pneumoniae** infections.* JAMA 2004;291(18):2197-203.
30. Wise RP, Iskander J, Pratt RD et al. *Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.* JAMA 2004;292(14):1702-10.
31. O'Brien KL, Dagan R. *The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines.* Vaccine 2003;21(17-18):1815-25.

17. Lovgren M, Spika JS, Talbot JA. *Invasive **Streptococcus pneumoniae** infections: Serotype distribution and antimicrobial resistance in Canada, 1992-1995.* Can Med Assoc J 1998;158(3):327-31.
18. Yu X, Gray B, Chang S et coll. *Immunity to cross-reactive serotypes induced by pneumococcal conjugate vaccines in infants.* J Infect Dis 1999;180(5):1569-76.
19. *International circumpolar surveillance (ICS) summary report, year 2001 data.* URL: http://www.cdc.gov/ncidod/aip/pdf/icsreportfinal2001.pdf
20. Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG et coll. *Population-based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children.* Pediatrics 2004;114(3):755-61.
21. Ramani RR, Hall WN, Boulton M et coll. *Impact of PCV7 on invasive pneumococcal disease among children younger than 5 years: A population-based study.* Am J Public Health 2004;94(6):958-59.
22. Mufson MA, Stanek RJ. *Epidemiology of invasive **Streptococcus pneumoniae** infections and vaccine implications among children in a West Virginia community, 1978-2003.* Pediatr Infect Dis J 2004; 23(8):779-81.
23. Lin PL, Michaels MG, Janosky J et coll. *Incidence of invasive pneumococcal disease in children 3 to 36 months of age at a tertiary care pediatric center 2 years after licensure of the pneumococcal conjugate vaccine.* Pediatrics 2003;111(4 Pt 1):896-99.
24. Kaplan SL, Mason EO, Jr., Wald ER et coll. *Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.* Pediatrics 2004;113(3 Pt 1):443-49.
25. Whitney CG, Farley MM, Hadler J et coll. *Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine.* N Engl J Med 2003;348(18):1737-46.
26. Centers for Disease Control and Prevention. *Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998-2003.* MMWR 2005;54(36):893-7.
27. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ et coll. *Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media.* Pediatr Infect Dis J 2004; 23(9):829-33.
28. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV et coll. *Elimination of racial differences in invasive pneumococcal disease in young children after introduction of the conjugate pneumococcal vaccine.* Pediatr Infect Dis J 2004;23(8):726-31.
29. Flannery B, Schrag S, Bennett NM et coll. *Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive **Streptococcus pneumoniae** infections.* JAMA 2004;291(18):2197-203.
30. Wise RP, Iskander J, Pratt RD et coll. *Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.* JAMA 2004; 292(14):1702-10.
31. O'Brien KL, Dagan R. *The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines.* Vaccine 2003;21(17-18):1815-25.

32. Bogaert D, Hermans PWM, Adrian PV et al. *Pneumococcal vaccines: An update on current strategies.* Vaccine 2004; 22(17-18):2209-20.

33. Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA et al. *Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination.* Lancet 1996;348(9022):271-2.

34. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD et al. *Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine.* J Infect Dis 1999;180(4):1171-6.

35. Dagan R, Muallem M, Melamed R et al. *Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid.* Pediatr Infect Dis J 1997;16(11):1060-4.

36. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O et al. *Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant* ***Streptococcus pneumoniae*** *in day-care centers.* Pediatr Infect Dis J 2003;22(6):532-40.

37. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O et al. *Reduction of nasopharyngeal carriage of* ***Streptococcus pneumoniae*** *after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers.* J Infect Dis 2002; 185(7):927-36.

38. Black S, Shinefield H, Baxter R et al. *Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente.* Pediatr Infect Dis J 2004;23(6):485-9.

39. Bigham M, Patrick DM, Bryce E. *Epidemiology, antibiotic susceptibility and serotype distribution of* ***Streptococcus pneumoniae*** *associated with invasive pneumococcal disease in British Columbia – a call to strengthen public health pneumococcal immunization programs.* Can J Infect Dis and Med Microbiol 2003;14(5):261-6.

40. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O et al. *Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees.* Pediatr Infect Dis J 2001;20(10):951-8.

41. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C et al. *Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study.* Lancet 2003;361(9376):2189-95.

42. Centers for Disease Control and Prevention. *Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) report: Emerging infectious program network.* 2004. URL <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports.htm>

43. Jette LP, Delage G, Ringuette L et al. *Surveillance of invasive* ***Streptococcus pneumoniae*** *infection in the province of Quebec, Canada, from 1996 to 1998: serotype distribution, antimicrobial susceptibility, and clinical characteristics.* J Clin Microbiol 2001;39(2):733-7.

44. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L. *Reduced susceptibility to penicillin among pneumococci causing invasive infection in children – Canada, 1991 to 1998.* Can J Infect Dis and Med Microbiol 2001;12(4):241-6.

Source: *CA McClure, PhD, MS, University of Prince Edward Island, Charlottetown, PEI; MW Ford, MSc, Wyeth Canada, Inc., Markham, Ont.; JB Wilson, PhD, University of Guelph, Ont.; JJ Aramini, PhD, MSc, University of Guelph, Ontario.*

32. Bogaert D, Hermans PWM, Adrian PV et coll. *Pneumococcal vaccines: An update on current strategies.* Vaccine 2004;22(17-18):2209-20.

33. Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA et coll. *Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination.* Lancet 1996;348(9022):271-2.

34. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD et coll. *Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine.* J Infect Dis 1999;180(4):1171-6.

35. Dagan R, Muallem M, Melamed R et coll. *Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid.* Pediatr Infect Dis J 1997;16(11):1060-4.

36. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O et coll. *Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant* ***Streptococcus pneumoniae*** *in day-care centers.* Pediatr Infect Dis J 2003;22(6):532-40.

37. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O et coll. *Reduction of nasopharyngeal carriage of* ***Streptococcus pneumoniae*** *after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers.* J Infect Dis 2002; 185(7):927-36.

38. Black S, Shinefield H, Baxter R et coll. *Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente.* Pediatr Infect Dis J 2004;23(6):485-9.

39. Bigham M, Patrick DM, Bryce E. *Epidemiology, antibiotic susceptibility and serotype distribution of* ***Streptococcus pneumoniae*** *associated with invasive pneumococcal disease in British Columbia – a call to strengthen public health pneumococcal immunization programs.* Can J Infect Dis and Med Microbiol 2003;14(5):261-6.

40. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O et coll. *Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees.* Pediatr Infect Dis J 2001;20(10):951-8.

41. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C et coll. *Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study.* Lancet 2003; 361(9376):2189-95.

42. Centers for Disease Control and Prevention. *Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) report: Emerging infectious program network.* 2004. URL : <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports.htm>

43. Jette LP, Delage G, Ringuette L et coll. *Surveillance of invasive* ***Streptococcus pneumoniae*** *infection in the province of Quebec, Canada, from 1996 to 1998: serotype distribution, antimicrobial susceptibility, and clinical characteristics.* J Clin Microbiol 2001;39(2):733-7.

44. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L. *Reduced susceptibility to penicillin among pneumococci causing invasive infection in children – Canada, 1991 to 1998.* Can J Infect Dis and Med Microbiol 2001;12(4):241-6.

Source : *CA McClure, PhD, MS, University of Prince Edward Island, Charlottetown, PEI; MW Ford, MSc, Wyeth Canada, Inc., Markham, Ont.; JB Wilson, PhD, University of Guelph, Ont.; JJ Aramini, PhD, MSc, University of Guelph (Ontario).*

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere. Copies of the report or supplements to the CCDR can be purchased through the Member Service Centre of the Canadian Medical Association.

Nicole Beaudoin
Editor-in-Chief
(613) 957-0841

Kim Hopkinson
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the
Editor-in-Chief
Public Health Agency of Canada
Scientific Publication and Multimedia Services
130 Colonnade Rd, A.L. 6501G
Ottawa, Ontario K1A 0K9

To subscribe to this publication, please contact:
Canadian Medical Association
Member Service Centre
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 **or** (888) 855-2555
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: $110 (plus applicable taxes) in Canada; $147 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 41190522

© Minister of Health 2006

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui presente des donnees pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publies ne contiennent que des donnees sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus aupres des sources mentionnees. L'Agence de sante publique du Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticite des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la sante est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs. Pour acheter des copies du RMTC ou des supplements au rapport, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres de l'Association médicale canadienne.

Nicole Beaudoin
Rédactrice en chef
(613) 957-0841

Kim Hopkinson
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à
Rédactrice en chef
Agence de sante publique du Canada
Section des publications scientifiques et services multimedias, 130, chemin Colonnade, I.A. 6501G
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
Association médicale canadienne
Centre des services aux membres
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 **ou** (888) 855-2555
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 110 $ (et frais connexes) au Canada; 147 $ US à l'étranger.

On peut aussi avoir acces électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 41190522

© Ministre de la Santé 2006